616.833
L 65

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Vitalie LISNIC

SINDROMUL GUILLAIN-BARRÉ

ELABORĂRI METODICE

CHIȘINĂU
2013

616.833(076)
L 65

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Catedra neurologie

Vitalie LISNIC

SINDROMUL GUILLAIN-BARRÉ

ELABORĂRI METODICE

714194

Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie
«Nicolae Testemițanu»
Biblioteca Științifică Medic

SL 2

CHIȘINĂU
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2013

CZU 616.8-009.1(076.5)
L 65

Lucrarea este aprobată de Consiliul de experţi al Ministerului Sănătăţii; proces-verbal nr. 3 din 25 octombrie 2012.

Autor:
Vitalie Lisnic – dr. hab. med., conferenţiar universitar, Catedra neurologie

Recenzenţi:
Mihail Gavriliuc – dr. hab. med., profesor universitar, şef Catedră neurologie
Oleg Pascal – dr. hab. med., conferenţiar universitar, şef al laboratorului boli cerebrovasculare şi neurorecuperare al Institutului de Neurologie şi Neurochirurgie

Lucrarea este destinată neurologilor, neurochirurgilor, interniştilor, medicilor de familie, specialiştilor în reabilitare, studenţilor şi rezidenţilor.

Redactor: *Sofia Fleştor*
Machetare computerizată: *Vera Florea*

Lisnic, Vitalie.
Sindromul Guillain-Barré: Recomandări metodice / Vitalie Lisnic; Univ. de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu". – Ch.: CEP *Medicina*, 2013. – 31 p.
Bibliogr.: p. 28-29 (24 tit). – 50 ex.
ISBN 978-9975-113-68-7.
616.8-009.1(076.5)
L 65

ISBN 978-9975-113-68-7

© CEP *Medicina*, 2013
© Vitalie Lisnic, 2013

Introducere

Neuropatiile imunmediate reprezintă un grup eterogen de maladii, în cadrul cărora suferă, de regulă, teaca mielinică a fibrelor nervoase cu manifestări clinice diverse (1). Procesul imunologic în cadrul acestor neuropatii afectează nervii periferici sau vasele sangvine care îi înconjoară. Sindroamele rezultante sunt influenţate de ţinta şi specificitatea atacului imunologic. O ţintă frecventă a răspunsurilor imunologice patologice este mielina nervilor periferici, astfel declanşându-se neuropatiile demielinizante. Spre deosebire de neuropatiile vasculitice, în care procesul patologic se concentrează la nivelul vaselor, în cele demielinizante se dezvoltă o pierdere axonală motorie şi senzorială. Diagnosticul corect şi iniţierea tratamentului depind de cunoaşterea manifestărilor clinice ale acestor entităţi şi de utilizarea adecvată a testelor diagnostice.

Una din primele descrieri ale entităţii, pe care azi o considerăm sindromul Guillain-Barré (SGB), a fost găsită în raportul lui Landry din 1859, axat pe descrierea „paraliziei ascendente" la 10 pacienţi. În 1916, Guillain, Barré şi Strohl au „descris cazurile clinice la doi ostaşi francezi cu slăbiciune motorie, areflexie şi disociere albuminocitologică" în lichidul cefalorahidian (2). Ulterior, au fost descrise şi alte cazuri similare, însă entitatea clinică a fost evidenţiată prin eponimul Guillain şi Barré. Nu se cunoaşte de ce a fost ignorată contribuţia lui Landry şi Strohl. Actualmente, în afară de SGB, deseori se utilizează termenul *polineuropatie demielinizantă inflamatorie* acută (PDIA). Mai târziu au fost identificate diferite tipuri ale sindromului, cu particularităţi clinice distincte. Aceste distincţii pot fi constatate în baza manifestărilor clinice, etiologiei şi caracteristicilor electrofiziologice. La majoritatea pacienţilor cu SGB se determină o neuropatie demielinizantă, însă la unii pacienţi se atestă semne de afectare axonală fără demielinizare. Din aceste considerente, SGB nu este echivalent cu PDIA, primul fiind preferenţial (3, 4).

Epidemiologie

Conform datelor epidemiologice din Europa, SUA şi Australia, incidenţa anuală a SGB este de 1–3 cazuri la 100.000 de locuitori (5). Datele recente obţinute prin meta-analiza a 13 studii epidemiologice din Europa şi America de Nord indică o frecvenţă de la 0,81 până la 1,89 cazuri la 100.000 (6, 7). Sindromul poate fi întâlnit la orice categorie de vârstă. Curba specifică vârstei pare a avea o distribuţie bimodală, două maxime fiind înregistrate la adulţii tineri şi la vârstnici. Cercetările efectuate relatează că frecvenţa acestui sindrom creşte odată cu înaintarea în vârstă, mai ales la persoanele de vârstă înaintată. Bărbaţii se îmbolnăvesc de 1,78 ori mai frecvent decât femeile (5). Nu există variaţii geografice considerabile, deşi unii cercetători au semnalat variaţii sezoniere. Riscul SGB este mai mic la femeile însărcinate şi creşte după naştere.

Manifestări clinice

Un eveniment antecedent se determină în 60% din cazuri, deseori fiind o infecţie a căilor respiratorii sau gastroenterită. Cele mai frecvente sunt infecţiile respiratorii, care sunt raportate în circa 40% din cazuri cu o lună înaintea debutului SGB. În 20% din cazuri, gastroenterita precede manifestările SGB. Cel mai frecvent virus asociat SGB este citomegalovirusul, iar cea mai frecventă bacterie – *Campylobacter jejuni*, cauza gastroenteritei. Alte infecţii incriminate în declanşarea SGB sunt virusul Epstein-Barr, *Mycoplasma pneumoniae* şi *Haemophilus influenzae* (8).

Simptomele neuropatice ale SGB tipic evoluează rapid timp de câteva zile sau câteva săptămâni. Prezentarea clinică clasică este o paralizie ascendentă rapidă. Cea mai frecventă manifestare clinică este slăbiciunea în membre, fiind mai exprimată în porţiunile proximale *(tab. 1)*. Au fost menţionate mai multe variante ce includ slăbiciunea proximală, slăbiciunea descendentă, varianta Miller-Fischer (oftalmoplegie, ataxie şi areflexie). Pacienţii acuză senzaţia de pierdere a echilibrului sau coordonare proastă în timpul mersului. Deseori, pacientul examinat în prima zi are doar o uşoară necoordonare a mersului, dar deja în următoarea zi prezintă o slăbiciune rapid progresivă.

Tabelul 1

Manifestările clinice ale sindromului Guillain-Barré

Disfuncţie motorie	Slăbiciune simetrică în membre: proximală, distală sau globală
	Slăbiciune în muşchii cervicali
	Slăbiciune în muşchii căilor respiratorii
	Paralizia nervilor cranieni: III-VII, IX-XII
	Areflexie
	Hipotrofia muşchilor membrelor
Disfuncţie senzorială	Durere
	Amorţeli, parestezii
	Pierderea simţurilor tactil, de durere, vibraţie, proprioceptiv în porţiunile distale ale membrelor
	Ataxie
Disfuncţie vegetativă	Tahicardie sau bradicardie sinuzală
	Alte aritmii cardiace
	Hipertensiune sau hipotensiune posturală
	Fluctuaţii importante ale pulsului şi tensiunii arteriale
	Pupile tonice
	Hipersalivaţie
	Anhidroză sau sudoripare excesivă
	Tulburări ale funcţiei sfincterelor urinare
	Constipaţii
	Dismobilitate gastrică
Altele	Edemul discurilor nervilor optici

Simptomele senzitive sunt caracteristice. În circa jumătate de cazuri, maladia este precedată de semne senzoriale. În total, circa 80% din pacienţi vor avea simptome senzoriale. Durerea este un simptom frecvent întâlnit la pacienţii cu SGB, manifestată în 90% din cazuri, deseori fiind accentuată. Parestezііle distale, de obicei, se manifestă simultan în degetele mâinilor şi picioarelor (ceea ce nu este caracteristic pentru alte polineuropatii). Tulburări de sensibilitate nu se depistează. Hipo- sau areflexia evoluează precoce în cursul maladiei. Prezenţa reflexelor pune semne de întrebare referitor la diagnosticul de SGB (1, 4). Slăbiciunea bifacială se manifestă în circa 50% din cazuri. Semnele bulbare cu disartrie şi disfagie de asemenea sunt frecvente. Alte neuropatii craniene nu sunt caracteristice. Durerile în regiunile lombară şi radiculară se depistează în circa 50% din cazuri şi pot necesita administrarea opiaceelor.

Disfuncţia vegetativă se întâlneşte în circa $^{2}/_{3}$ cazuri, manifestată prin activitate excesivă sau redusă din partea sistemului nervos parasimpatic sau simpatic. Modificările pulsului sau tensiunii arteriale sunt cele mai frecvente manifestări ale disautonomiei vegetative. Este caracteristică o tahicardie fixă în repaus. Pot fi determinate şi dereglări intermitente ale funcţiilor sfincteriene, aritmii, presiune arterială labilă, termoreglare perturbată.

Debutul poate fi acut sau subacut. La majoritatea pacienţilor, manifestările progresează pe parcursul zilelor şi săptămânilor. La ei se depistează un stadiu platou înainte de recuperare, de obicei în zilele 6 şi 8 ale maladiei. Progresia semnelor clinice cu durata ce depăşeşte 4 săptămâni rareori se întâlneşte la pacienţii cu PDIA. Reconvalescenţa survine treptat, după o fază platou. În studii multicentrice s-a determinat că reconvalescenţa clinică durează de la 12 până la 200 zile (6). S-a constatat că pacienţii ating faza de platou după 4 săptămâni de la debut. În alte studii, durata stadiului platou este de 12 zile.

Evenimente antecedente

Circa două treimi din pacienţii cu SGB vor menţiona un eveniment antecedent evoluării simptomelor şi semnelor propriu-zice ale neuropatiei.

Tabelul 2

Evenimentele antecedente sindromului Guillain-Barré (după Grupul Italian de Studiu al SGB, 1996)

Evenimentul antecedent	**%**
Maladii respiratorii	58
Maladii gastrointestinale	22
Maladii respiratorii şi gastrointestinale	10
Intervenţie chirurgicală	5
Vaccinare	3
Altele	2
Evidenţă serologică a unui agent infecţios specific	
Campylobacter jejuni	26
Cytomegalovirus	15
HIV tip I	8
Virusul Epstein-Barr	8
Mycoplasma pneumoniae	10

Infecţii. ***Campylobacter jejuni.*** Infecţiile sunt evenimente antecedente bine cunoscute în SGB. *Campylobacter jejuni* reprezintă cel mai frecvent agent patogen identificat. Circa 20% din numărul bolnavilor menţionează o maladie asociată cu diaree. Cercetările efectuate în SUA şi Europa au demonstrat o evidenţă serologică sau culturală a *C. jejuni* în 26-36% din cazuri, iar în Japonia – în 45%.

În asociere cu *C. jejuni,* pacienţii tind să dezvolte mai frecvent neuropatia acută motorie axonală (NAMA) sau neuropatia acută motorie-senzitivă axonală (NAMSA), comparativ cu poliradiculoneuropatia demielinizantă inflamatorie acută. Această infecţie rămâne şi cea mai frecventă infecţie antecedentă sindromului Miller-Fischer. S-a demonstrat că SGB urmat de *C. jejuni* se caracterizează printr-o recuperare mai lentă, dizabilitate reziduală mai severă şi degenerare axonală.

Atât serotipul microorganismului, cât şi sensibilizarea stăpânului joacă un rol important în patogenie. Sunt identificate câteva serotipuri ale *C. jejuni.* În Japonia, serotipul Penner 19 (0:19) cel mai frecvent este asociat cu SGB (în circa 80% cazuri); această tulpină este rară pentru cazurile sporadice de enterită *C. jejuni.* În SUA şi Germania doar 29% din pacienţi sunt pozitivi la 0:19. Cea mai frecventă tulpină asociată cu SGB, izolată în Africa de Sud, este 0:41. Cu sindromul Miller-Fischer mai frecvent se asociază serotipul 0:2. În baza datelor din SUA, se estimează riscul dezvoltării SGB după infecţia cu *C. jejuni* de 1 din 1058, iar în cazul serotipului 0:19 – de 1 din 158.

Patogenia SGB asociat cu *C. jejuni* se explică prin mecanismul numit *mimicrie moleculară.* Gangliozidele reprezintă molecule superficiale importante ale sistemului nervos. Conform conceptului mimicriei moleculare, anticorpii formaţi contra epitopelor similare gangliozidelor din componenţa *C. jejuni* reacţionează concomitent cu nervii periferici, afectându-i. Pentru prima dată, mimicria moleculară a fost demonstrată în lipopolizaharidele serotipului 0:49 şi gangliozidele GM1 ale ţesutului nervos.

Sensibilitatea stăpânului de asemenea pare a juca un rol important în determinarea consecinţelor unei infecţii cu *C. jejuni.* S-a demonstrat că campylobacterul izolat atât de la pacienţii cu SGB, cât şi de la cei cu enterită conţine epitope similare gangliozidelor, iar cei care au dezvoltat SGB au titre înalte ale anticorpilor contra gangliozidelor GM1 şi GD1a.

Citomegalovirusurile. Citomegalovirusurile reprezintă a doua infecţie după frecvenţa declanşării SGB. Evidenţa unei infecţii asociate cu citomegalovirus a fost notată în 5% din cazurile cu SGB în Japonia şi în 11-13% cazuri în studiile europene. În Belgia s-a raportat prezenţa infecţiei asociate cu citomegalovirus tocmai în 22% cazuri.

SGB dezvoltat după infecţia cu citomegalovirusuri pare a fi o entitate distinctă. El se întâlneşte mai frecvent la femei şi la pacienţii tineri. Indivizii afectaţi iniţial tind a avea o evoluţie mai severă, cu dificultăţi respiratorii. La ei deseori evoluează paraliziile nervilor faciali (de obicei, paralizie facială bilaterală) şi dereglările de sensibilitate. Reducerea potenţialelor de acţiune ale nervilor senzoriali se întâlneşte mai frecvent la această categorie, dar viteza de conducere în fibrele nervoase, frecvenţa blocajului de conducere şi activitatea de denervare nu se deosebesc esenţial de alte grupe. Recuperarea pacienţilor este, de obicei, întârziată. La aceşti pacienţi poate fi determinată afectarea funcţiilor ficatului. Într-un studiu prospectiv cu includerea a 100 de pacienţi, majorarea nivelului enzimelor în ficat s-a determinat la 38, iar la 10 din ei s-au înregistrat traseele infecţiei recente, determinate de citomegalovirus.

Patogenia exactă nu este clară. Mimicria moleculară de asemenea a fost propusă în calitate de cauză posibilă. Anticorpii anti-GM2 se întâlnesc semnificativ mai frecvent în citomegalovirusul asociat cu SGB decât în cazurile de control. Frecvenţa anticorpilor anti-GM2 în infecţia acută produsă de citomegalovirus fără neuropatie conturează întrebarea rolului organismului stăpânului în patogenia SGB.

Alte infecţii. Asocierile cu virusul Epstein-Barr şi *Mycoplasma pneumoniae* mai frecvent se întâlnesc în SGB, comparativ cu pacienţii din grupa de control (respectiv 10% şi 5%). Evidenţele serologice cu infecţiile determinate de *Haemophilus influenzae*, virusul parainfluenţei de tip 1, virusurile influenţei A şi B, adenovirusurile, virusul varicelei Zoster, parvovirusurile B 19 nu se deosebesc de grupa de control.

Infecţia HIV deseori se asociază cu SGB, care poate fi întâlnit în perioada seroconversiei. S-a raportat SGB şi după boala Lyme. Au fost prezentate numeroase date referitoare la alte infecţii preexistente – hepatitele A, B, C şi D, tifosul, malaria falciparum –, dar datele variază de la caz la caz.

Vaccinurile. Până în prezent nu este clar dacă vaccinarea ar putea majora riscul dezvoltării SGB (9,10). Cazuri izolate şi studii epidemio-

logice au atras atenţia la posibila asociere a SGB cu unele vaccinuri – antirabic, poliooral, gripal, rujeolic, rubeolic/parotidic, antitetanic şi contra hepatitei B. Însă, o asociere temporară dintre aceste două evenimente încă nu înseamnă o relaţie cauză–efect.

În cadrul programului de vaccinare contra gripei A/New Jersey, în anii 1976-1977 a fost raportat un număr sporit de cazuri SGB. Drept rezultat, în SUA a fost stabilit un control naţional şi au fost iniţiate studii epidemiologice, pentru a determina semnificaţia statistică a acestei asocieri. S-a determinat că riscul relativ al SGB în urma vaccinării era de la 4 până la 7,8 cazuri la un milion de persoane vaccinate pentru o perioadă de până la 6 săptămâni. Experţii Grupului Neurologic din Centrul de Control al Maladiilor (Atlanta, SUA) au recalculat acest risc, apreciindu-l cu 7,1. S-a ajuns la concluzia că există un risc sporit de dezvoltare a SGB în primele 6 săptămâni după vaccinare, dar nu şi după perioada menţionată. De asemenea, s-a arătat că 8,6 cazuri de SGB la un milion de persoane vaccinate în Michigan şi 9,7 cazuri la un milion în Minnesota erau cauzate de vaccinare.

Studiile ulterioare, însă, nu au confirmat acest risc relativ înalt. În campania de vaccinare din anii 1978–1979 riscul relativ al SGB după vaccinare era de 1,4 şi această asociere s-a considerat a fi statistic nesemnificativă. În anii 1979–1980 şi 1980–1981, riscul relativ era, respectiv, de 0,6 şi 1,4. În perioada anilor 1980–1988 riscul era de 1,1 şi nu a fost considerat semnificativ. Ulterior, s-a determinat un risc relativ mai mare de 1,7 – în anii 1992–1993 şi 1993–1994. Calculele statistice au atribuit vaccinărilor un risc de 1,6 la un milion de vaccinaţi. Aceasta înseamnă că riscul de dezvoltare a SGB după vaccinare contra gripei este de 1–2 cazuri la un milion de vaccinaţi. Este necesar de menţionat că n-au fost determinate cazuri de SGB în asociere cu vaccinarea la persoanele mai tinere de 45 de ani în campaniile anilor 1992–1993 şi 1993–1994.

În 1999, rezumând experienţa obţinută de parcursul anilor de imunizare, Comitetul de Imunizare din SUA a ajuns la concluzia că, deşi SGB a reprezentat un efect advers veridic al vaccinării, riscul estimat la SGB este puţin mai mare de un caz la un milion de persoane vaccinate, iar beneficiile potenţiale ale vaccinării contra gripei în prevenirea evoluţiei unei boli grave, spitalizării şi decesului de multe ori acoperă posibilul risc de asociere a SGB cu procesul de vaccinare.

Un studiu retrospectiv din Finlanda, bazat pe fişele de observaţie clinică, a arătat o incidenţă semnificativ mai mare a SGB pe parcursul unei campanii naţionale de vaccinare polioorală. Însă studiile epidemiologice ulterioare din Finlanda şi din sudul Californiei n-au demonstrat o relaţie cauză–efect între vaccinarea polioorală şi SGB. Mai mult decât atât, un studiu efectuat pe scară largă în America Latină între anii 1989 şi 1991 nu a găsit o asociere temporară între campania de vaccinare în masă polioorală şi SGB.

Riscul dezvoltării SGB după vaccinări contra tetanosului a fost evaluat prin utilizarea datelor din două studii epidemiologice efectuate pe scală largă. S-au determinat mai puţine cazuri de SGB după vaccinare decât au fost aşteptate. Astfel, s-a ajuns la concluzia că nu există o asociere între fenomenele menţionate.

Asocierea dintre SGB şi vaccinul contra rubeolei este bazată mai mult pe date ocazionale. Un studiu extins efectuat în America de Sud, prin examinarea a 2000 de copii cu SGB după vaccinare contra rubeolei pe parcursul campaniilor anilor 1992 şi 1993, nu a determinat vreo relaţie cauzală importantă.

Au fost prezentate date despre posibilitatea evoluţiei SGB după vaccinare contra hepatitei B. Un studiu al efectelor neurologice adverse după vaccinare contra hepatitei B a relevat 9 cazuri de SGB la 850.000 persoane recipiente ale vaccinului. Însă acest studiu nu arată vreo asociere epidemiologică importantă între efectele neurologice adverse şi vaccinul în cauză.

Vaccinarea contra gripei porcine H1N1, în 2009, de asemenea nu a indus o creştere semnificativă a riscului SGB (3).

Asocieri cazuale. Au fost raportate câteva asocieri cu factori trigger, majoritatea din ele în formă de cazuri individuale. În acest context se includ: intervenţia chirurgicală, anestezia epidurală, transplantul renal, transplantul măduvei osoase, lupusul eritematos sistemic, sarcoidoza, limfomul etc. Valoarea statistică a acestor relaţii nu este cunoscută. Şi unele medicamente ar putea servi drept factori declanşatori. Un studiu bazat pe dovezi a demonstrat că pacienţii cu SGB au utilizat mai des preparate ce influenţează motilitatea şi peniciline, iar contraceptive orale – mai rar. În publicaţiile referitoare la drogurile asociate cu SGB nu se depistează vreo relaţie definită cauză–efect.

Patogenia SGB

Evenimentele celulare care se produc în polineuropatia inflamatorie acută sunt prezentate în figura. 1. A. Limfocitele atacă pereţii vaselor endonevrale şi migrează prin peretele vascular, lărgindu-l şi modificându-i structura. La acest stadiu are loc afectarea nervului. B. Mai multe limfocite migrează în ţesuturile adiacente. Primul efect asupra nervului este afectarea mielinei cu păstrarea funcţiei axonului (demielinizare segmentară). Aceste modificări sunt mediate de exsudatul mononuclearelor, dar mecanismul nu este stabilit până la capăt. C. Procesul patologic este şi mai intensiv; alături de limfocite sunt prezente şi celulele polinucleare. Odată cu afectarea tecii mielinice se poate produce şi întreruperea axonului. Drept rezultat, în muşchiul respectiv se începe atrofierea, determinată de denervare. Celulele nervoase prezintă cromatoliză centrală. Dacă lezarea axonală se produce distal, corpul celulei nervoase va supravieţui şi atunci sunt posibile regenerarea şi recuperarea clinică. Dacă întreruperea axonală se produce proximal (D), din cauza unei leziuni radiculare sau a unui segment proximal al nervului, atunci soma celulei poate deceda şi ulterior se produce dizolvarea ei. În aceste cazuri, regenerarea nu se mai produce, dar e posibilă reinervarea colaterală a muşchilor, datorată fibrelor nervoase ce supravieţuiesc.

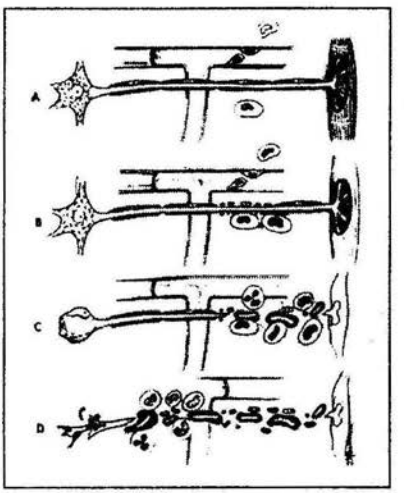

Fig. 1. Evenimentele celulare care se produc în SGB (după Asbury A. K.).

Tipurile clinico-morfologice ale SGB

Există variaţii considerabile ale manifestărilor şi evoluţiei SGB (1, 3, 4). Doar în circa 50% din cazuri se manifestă forma clasică de paralizie ascendentă cu debut în membrele inferioare. La unii pacienţi, primele manifestări antrenează membrele superioare cu un patern descendent de răspândire a simptomelor şi semnelor neurologice. În unele cazuri, slăbiciunea debutează concomitent şi în membrele inferioare, şi în cele superioare. Unele variante recunoscute includ paternul faringo-cervico-brahial, în cadrul căruia slăbiciunea se manifestă cu predilecţie în muşchii faringo-cervico-brahiali. Se pot contura sindromul Miller-Fischer (oftalmoplegie, ataxie şi areflexie), paternul de afectare multiplă a nervilor cranieni. O altă variantă ar putea fi paraplegia cu doar o uşoară implicare a membrelor superioare. În acest caz este necesar un diagnostic diferenţial riguros cu patologia medulară sau a caudei equine, cu necesitatea evaluării neuroimagistice. Se pot determina şi alte variante ale SGB datorate implicării selective a unui anumit tip de fibre nervoase: neuropatia acută cu afectarea fibrelor mici, neuropatia acută „pur" senzorială. Rareori, reflexele sunt prezente sau chiar înviorate până la instalarea slăbiciunii musculare marcate.

Importantă este constatarea celor mai frecvente tipuri clinico-morfologice de evoluţie a SGB: PDIA, NAMA, NAMSA, sindromul Miller-Fischer.

Poliradiculoneuropatia demielinizantă inflamatorie acută (PDIA) este cel mai frecvent tip al SGB. Studiile morfologice au relevat infiltraţia limfocitară a nervilor periferici şi demielinizarea segmentară, mediată de macrofage. Infiltrarea cu celule T a endonervului a fost demonstrată în stadiile precoce. Poate fi marcată şi pierderea axonală, mai ales în cazurile grave, reprezentând un eveniment secundar. Aceste modificări patologice par a fi mediate atât de imunitatea umorală, cât şi de cea celulară. Particularităţile electrofiziologice caracteristice reflectă demielinizarea segmentară. Remielinizarea ulterioară se asociază cu recuperarea.

Neuropatia acută motorie axonală. Pe parcursul epidemiilor SGB în perioada de vară a anilor 1991 şi 1992 în nordul Chinei, la o parte considerabilă de pacienţi s-a determinat o formă pur axonală a neuropatiei şi a fost propus termenul de NAMA (12). Circa 55-65% din cazuri corespundeau acestei categorii, din care 76% erau seropozitîvi pentru

C. jejuni, în comparaţie cu 42% pentru cazurile PDIA. Printre cazurile sporadice ale SGB, circa 10-20% sunt de tipul NAMA. În această grupă pot fi determinaţi anticorpi antigangliozidici – anti-GM_1, GD_{1a} şi GD_{1b} (13, 14).

Electrofiziologic, potenţialul de acţiune muscular complex (PAMC) este redus, dar latenţele distale, vitezele de conducere motorii, potenţialele de acţiune ale nervilor senzoriali şi unda-F sunt în limitele normei. Studiile morfologice au relevat degenerarea wallerianã, exclusiv a axonilor motorii. Cele mai precoce modificări sunt alungirea nodulilor Ranvier, distorsia mielinei paranodale, disecţia axonului de la celula Schwann prin extinderea procesului macrofagic. Aceste modificări precoce nodale şi periaxonale pot fi reversibile, ceea ce explică recuperarea rapidă în unele cazuri.

Reflexele tendinoase pot fi păstrate sau exacerbate, ceea ce se întâlneşte frecvent în cazurile NAMA. Hiperreflexia este menţionată în circa o treime din cazuri, de obicei în faza precoce de recuperare şi ocazional în faza acută. Această modificare este în strânsă asociere cu prezenţa anticorpilor anti-GM1 (14) şi cu evoluţia mai puţin gravă a maladiei. NAMA se caracterizează prin evoluţie progresivă a slăbiciunii, deseori cu insuficienţă respiratorie şi recuperare bună.

Neuropatia acută motorie senzorială axonală. Prezenţa degenerării axonale a fost raportată de unii cercetători. În 1984, Brown şi Feasby au descris răspunsuri musculare cu amplitudini foarte joase, care pot avea loc din cauza degenerării axonale în SGB, care se corelau cu denervarea muşchilor şi un prognostic rezervat. În 1986 au fost publicate observaţiile clinice a 7 pacienţi care au suportat o maladie supraacută şi severă cu disfuncţii motorii şi senzoriale, caracterizată prin atrofii musculare şi recuperare limitată. Cercetările electrofiziologice au determinat inexcitabilitatea nervilor motorii şi au evidenţiat disfuncţia axonală senzorială şi motorie. Necropsia, efectuată într-un caz, a depistat degenerarea axonală fără demielinizare sau inflamare. Cercetătorii au ajuns la concluzia că forma respectivă reprezintă o entitate clinico-patologică nouă. Studiile ulterioare din China de Nord au evidenţiat această grupă prin NAMSA, care poate evolua după infecţia determinată de *C. jejuni*.

Studiile morfologice au relevat degenerarea wallerianã a fibrelor motorii şi senzoriale, cu puţină demielinizare sau infiltrare limfocitară. În spaţiile periaxonale şi intraaxonale au fost determinate numeroase

macrofage. Asemenea macrofage axonale pot fi determinate atât în NAMA, cât în NAMSA. Ele, probabil, indică prezenţa unei importante epitope în axolemă sau în spaţiul periaxonal.

Evoluţia bolii în cazurile de NAMSA este, de obicei, fulminantă, cu recuperare lentă şi incompletă. Această grupă are, probabil, cea mai severă formă de afectare axonală imunomediată în cadrul SGB (15).

Sindromul Miller-Fischer. În 1956, Fischer a descris 3 pacienţi cu ataxie, areflexie şi oftalmoplegie (internă şi externă) – triada clasică de semne specifice pentru sindromul Miller-Fischer (16). În cadrul sindromului pot fi menţionate: slăbiciune moderată în membre, ptoză, paralizii facială şi bulbară. Această entitate se întâlneşte la circa 5% din bolnavii cu SGB.

S-a demonstrat că sindromul Miller-Fischer se asociază cu infecţiile preexistente cauzate de două tulpini de *C. jejuni*, serotipul penner 2 şi lior 4. Majoritatea absolută a pacienţilor vor avea anticorpi contra gangliozidei G_{1b}, care joacă un rol-cheie în patogenie.

Anticorpii anti-GQ_{1b} au fost determinaţi prin metode imunologice în regiunile paranodale ale nervilor cranieni III, IV şi VI. De asemenea, s-a demonstrat că nervul oculomotor conţine cea mai mare concentraţie de gangliozide GQ_{1b} (14). Posibil, afectarea mediată de anticorpi are loc în regiunea paranodală, ce conţine epitopi GQ_{1b}, şi blocajul de conducere rezultant este cel mai apropiat mecanism al oftalmoplegiei. Importanţa anticorpilor anti-GQ_{1b} în patogenia oftalmoplegiei este confirmată prin prezenţa lor în SGB non-Miller-Fischer cu oftalmoplegie şi lipsa lor în SGB fără oftalmoplegie. Anticorpii anti-GQ_{1b} au fost determinaţi şi în ganglionii radiculelor dorsale. Areflexia poate fi explicată prin afectarea mediată de anticorpi.

La unii pacienţi poate fi notată şi o slăbiciune în membre. S-a determinat că serul pacienţilor cu sindromul Miller-Fischer, care conţine anti-GQ_{1b}, influenţează transmisiunea neuromusculară. Acesta ar putea fi mecanismul responsabil de slăbiciunea musculară.

Patogenia ataxiei rămâne a fi discutată. Pentru explicare au fost propuse atât mecanisme centrale, cât şi periferice. Unii cercetători propun un mecanism periferic, fiind rezultatul perturbării simţului mio-artrokinetic şi proprioreceptiei. Însă Fischer a observat că ataxia nu era în relaţie cu gradul deficitului senzorial. Originea centrală a ataxiei a fost propusă în baza datelor RMN şi testelor electrofiziologice. O confir-

mare importantă în favoarea unui mecanism central a fost obţinută prin colorarea imunocitochimică selectivă a stratului molecular cerebelos cu IgG anti-GQ_{1b}.

Studiile morfologice nu sunt numeroase, deoarece sindromul Miller-Fischer reprezintă o maladie rară. Într-un caz cu necropsie s-au demonstrat manifestări de demielinizare şi inflamaţie a nervilor cranieni III şi VI, ganglionilor spinali, nervilor periferici. Aceste manifestări nu se asociau cu semnele de afectare axonală sau cu atrofia neurogenă. Histologic, sistemul nervos central a avut o aparenţă normală.

Cel mai consistent rezultat al evaluării electrofiziologice este reducerea sau absenţa potenţialului activ al nervilor senzoriali. Vitezele de conducere motorii şi senzoriale sunt plasate în limitele normale sau reduse la minimum. Atunci când sunt diminuate, ele se ameliorează odată cu ameliorarea clinică. De regulă, reflexul tibial H lipseşte. La electromiografia cu electrozi, semnele de denervare în muşchii membrelor lipsesc.

Alte variante. Au fost descrise câteva variante suplimentare de SGB. Această grupă include variantele pur senzitiv, pur disautonom, cervicobrahio-faringian şi paraparetic. Ele constituie circă 10% din toate cazurile de SGB.

SGB senzitiv se caracterizează prin pierderea simetrică a sensibilităţii, areflexie, lipsa slăbiciunii sau un grad uşor de exprimare a ei. Analiza lichidului cefalorahidian (LCR) şi testele electrofiziologice sunt compatibile cu SGB. Un studiu prin necropsie a demonstrat demielinizare cu infiltrarea celulelor mononucleare în fibrele şi rădăcinile posterioare ale nervilor.

Depistarea semnelor de disautonomie în SGB este ceva obişnuit. Rareori, neuropatia autonomă poate fi manifestarea de bază. Manifestările clinice variază, implicarea cardiovasculară fiind cea mai caracteristică prezentare. S-a determinat creşterea nivelului cortizolului şi catecolaminelor plasmei la pacienţii cu disautonomie, manifestată prin hipertensiune şi tahicardie. În circa o treime din cazuri se determină modificări electrocardiografice – depresia ST, inversia T, majorarea undei T, prelungirea intervalului Q–T. La necropsie s-a depistat infiltrarea limfocitară a ganglionilor autonomi şi infiltrarea limfocitară perivasculară în hipotalamus şi trunchiul cerebral.

În cazurile fatale de disautonomie s-au determinat fluctuaţii largi ale pulsului şi tensiunii arteriale. Într-un lot de 100 de pacienţi, 31% din cazurile letale au fost determinate de aritmii cardiace; probabil, secundare disfuncţiei autonome. S-a demonstrat că reducerea variaţiei intervalului R–R pe electrocardiogramă este un predicator specific al dezvoltării ulterioare a aritmiilor severe. Fluctuaţiile importante ale pulsului şi presiunii arteriale, hipertensiunea sistolică şi necesitatea ventilaţiei mecanice au prezentat alţi prevestitori. Suprasolicitarea vagală, determinată prin sensibilitate patologică la aplicarea externă a presiunii asupra globilor oculari, se consideră un test util, aplicat la patul pacientului pentru determinarea riscului sporit de dezvoltare a bradiaritmiilor serioase.

Investigaţii şi diagnosticare

Criteriile de diagnosticare a SGB se bazează pe particularităţile clinice, de laborator şi electrofiziologice. Slăbiciunea motorie progresivă şi areflexia sunt primele cerinţe necesare pentru stabilirea diagnosticului. Analiza LCR este unicul criteriu de laborator. Însă, şi alte teste de laborator pot pune în evidenţă date utile pentru diagnosticare şi tratament.

Investigaţiile opţionale în cadrul sindromului Guillain-Barré

- LCR
- Anticorpi antigangliozidici
- Cultura *C. jejuni*
- Anticorpi către *C. jejuni*, citomegalovirus, EBV, HSV, HIV, *M. pneumoniae*
- Screening biochimic (uree, electroliţi, enzimele hepatice)
- Analiza generală a sângelui
- ECG
- Teste vegetative
- Electrofiziologie

În LCR se depistează un nivel înalt de proteine pe fundal de 10 sau mai puţine celule mononucleare într-un milimetru cub. Disocierea albuminocitologică a fost descrisă în prezentarea originală de către Guillain, Barré şi Strohl (2). Această modificare este nespecifică şi poate fi constatată în cadrul infecţiilor, neoplaziilor, maladiilor vasculare sau inflamatorii ale creierului şi măduvei spinării. Concentraţia proteinelor în LCR poate fi normală pe parcursul primei săptămâni. Circa 10–12% din

pacienţi pot avea mai mult de 5 celule/mcl. Prezenţa a 50 sau mai multe mononucleare induce dubii referitoare la diagnostic. Pleiocitoza LCR este bine cunoscută în cazurile de HIV asociate cu SGB.

Examenul electromiografic

Pe parcursul primelor zile ale maladiei, rezultatele examenului de stimulodetecţie pot fi în limitele normei. Primele manifestări constau în prelungirea latenţelor sau absenţa undelor F, reflexului H, ce reflectă demielinizarea proximală la nivel radicular. Ulterior, examenul conductibilităţii în fibrele motorii relevă prelungirea latenţelor distale (LD), ca şi alte semne evidente pentru procesul de demielinizare segmentară, aşa ca blocul de conducere şi dispersia temporară. Aceste schimbări sunt prezente la 50% din pacienţi în a doua săptămână de evoluţie şi la 85% în cea de-a treia săptămână. Gradul de progresie variază foarte mult, de la caz la caz. La unii pacienţi, nervii devin electric inexcitabili precoce în cadrul evoluţiei maladiei, din cauza degenerării walleriene sau a dezvoltării demielinizării distale. Este necesar de menţionat că 10% din pacienţi nu satisfac criteriile de demielinizare dobândită, deoarece răspunsurile motorii lipsesc. Deşi PDIA, în majoritatea cazurilor, este o polineuropatie demielinizantă, există cazuri rare cu manifestări clinice similare, în cadrul cărora examenul electrofiziologic relevă modificări axonale. Este important ca aceşti pacienţi să fie examinaţi în vederea porfirinei, o altă cauză a polineuropatiei acute axonale sever exprimate.

Pentru a dovedi demielinizarea segmentară la examenul de stimulodetecţie în fibrele motorii, este necesară demonstrarea unei combinări între blocajul de conducere sau dispersie temporară, reducerea evidentă a vitezelor de conducere şi majorarea latenţelor distale, prelungirea sau absenţa răspunsurilor tardive.

Criteriile electrofiziologice pentru polineuropatia demielinizantă inflamatorie acută

Demonstrarea a cel puţin 3 manifestări din cele enumerate:

1. Prelungirea latenţei distale (în doi sau mai mulţi nervi, în afara zonei unei posibile compresiuni):

LD > 115% de la LSN (pentru amplitudini în limitele normei a PAMC);

LD > 125% de la LSN (pentru amplitudini PAMC < valorile normale).

714194
Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie «Nicolae Testemiţanu»

2. Diminuarea vitezei de conducere (în doi sau mai mulţi nervi, în afara zonei de posibilă compresiune):
   VC < 90% LIN (pentru PAMC cu amplitudini > 50% LIN);
   VC < 80% LIN (pentru PAMC cu amplitudini < 50% LIN).
3. Răspunsuri tardive prelungite: răspunsurile F şi reflexul H (în doi sau mai mulţi nervi) > 125% LSN.
4. Bloc de conducere/dispersie temporară (în doi sau mai mulţi nervi).

Bloc cert de conducere: aria PAMC proximal/distal < 0,5.
Dispersie temporară: durata PAMC proximal/distal > 1,15.
Bloc posibil de conducere: amplitudinea PAMC proximal/distal < 0,7.

Notă: LD – latenţă distală; PAMC – potenţial de acţiune muscular complex; VC – viteză de conducere; LSN – limita superioară a normei; LIN – limita inferioară a normei (17).

Deşi circa 90% din pacienţi vor demonstra modificări motorii pe parcursul primelor săptămâni, mult mai puţini vor avea modificări de conducere în fibrele senzoriale. În debutul maladiei, răspunsurile senzoriale pot fi normale. Mai târziu, pe parcursul a 1–2 săptămâni, examenul electrofiziologic senzitiv poate depista aşa-numita *păstrare surală* (răspunsul nervului sural este normal, pe când răspunsurile senzitive de pe nervul median sau ulnar sunt reduse sau lipsesc). Acest patern nu este caracteristic pentru polineuropatia axonală. Cercetătorii consideră că păstrarea răspunsului sural este în favoarea diagnosticului de PDIA. De ce se produce acest fenomen nu este clar, dar, posibil, el se referă la afectarea preferenţială a fibrelor mielinizate mai subţiri în cadrul PDIA. Potenţialul înregistrat de pe n. sural este mai larg şi, respectiv, fibrele lui conţin mai multă mielină, comparativ cu fibrele senzoriale ale n. median sau ulnar. În cadrul examenului de rutină al fibrelor senzoriale ale nervilor median şi ulnar răspunsul se înregistrează deasupra degetelor, unde diametrele nervilor sunt mai mici decât diametrul n. sural, atât la nivelul stimulării, cât şi la cel al înregistrării răspunsului senzitiv. Se presupune că fibrele cu un diametru mai mare, care compun n. sural, sunt mai rezistente la un atac inflamator demielinizant.

Examenul EMG cu ac-electrozi relevă paternul caracteristic al demielinizării: lipsa semnelor de denervare, morfologia normală a potenţialelor de acţiune a unităţilor motorii (PAUM), dar în acelaşi timp şi o

recrutare redusă a muşchilor slăbiţi. Rareori pot fi înregistrate PAUM mai mari. Aceste PAUM rezultă nu din procesul de renervare, ci din aceeaşi cauză ca şi pentru păstrarea răspunsului sural: fibrele mielinizate subţiri se afectează în primul rând în PDIA. PAUM normale (şi mai mici) sunt blocate, deoarece ele sunt inervate de fibrele nervoase cu un diametru mai mic. PAUM normale, dar largi, sunt cele rămase neblocate. Aceste PAUM, care sunt mai mari, de obicei, nu se înregistrează la examenul EMG. Ele se recrutează ultimele la contracţia maximă şi nu se evidenţiază pe traseul interferenţial.

În cursul evoluţiei PDIA în stadiile precoce, în repaus nu se depistează activitate bioelectrică spontană. Unica excepţie o fac descărcările miochimice ocazionale. Descărcările miochimice pot fi înregistrate în muşchii membrelor şi mai des în muşchii mimetici, chiar în absenţa manifestărilor clinice de miochimie.

În pofida faptului că în cadrul PDIA preponderent patofiziologic evoluează un proces demielinizant, se depistează şi unele semne de pierdere axonală. Pierderea axonală se manifestă prin fibrilaţii înregistrate prin EMG cu ac-electrozi. Ele se dezvoltă la 2–5 săptămâni şi au o expresie maximă la 6–10 săptămâni. Este necesar de menţionat că fibrilaţiile sunt caracteristice atât pentru muşchii distali, cât şi pentru cei proximali. Fibrilaţiile pot persista pe parcursul mai multor luni. După denervare, PAUM devin mai polifazice (de obicei, la cea de-a patra săptămână de evoluţie a maladiei), apoi amplitudinea şi durata lor încep să crească.

Deşi examenul de stimulodetecţie şi EMG se utilizează cu predilecţie în stabilirea diagnosticului, această metodă este utilă şi pentru aprecierea prognosticului. Cel mai bun factor predicator al prognosticului este amplitudinea distală a PAMC. Amplitudinea distală joasă (0-20% din limita inferioară a normei la 3–5 săptămâni de evoluţie a maladiei) este un indicator important pentru o evoluţie nefastă şi de lungă durată a manifestărilor clinice. Alţi indici ai examenului de stimulodetecţie şi EMG (incluzând cantitatea potenţialelor de fibrilaţie) corelează mai puţin cu prognosticul. Este necesar de menţionat că la unii pacienţi rezultatele examenului de stimulodetecţie sunt în deteriorare, în pofida aparentei ameliorări clinice. Acest fenomen reprezintă recuperarea precoce a fibrelor motorii care anterior erau blocate, iar ulterior sunt apte de a conduce, deşi foarte lent *(fig.2)*.

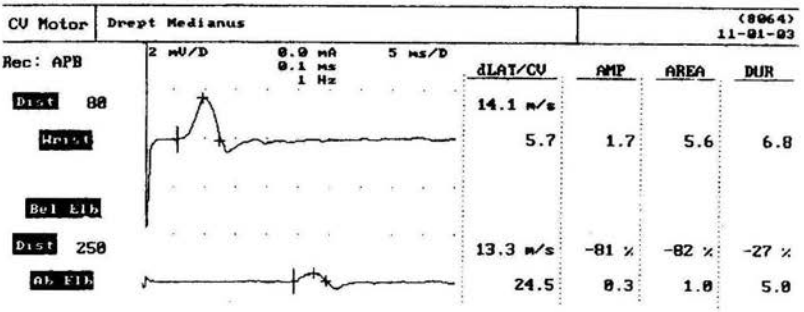

Fig. 2. Examenul de stimulodetecţie în fibrele nervilor periferici în cazul neuropatiei demielinizante. Se vizualizează majorarea latenţei distale – 5,7 ms, diminuarea vitezei de conducere – 13,3 m/s, bloc exprimat de conducere – 81%.

Tabelul 3

Criteriile electrofiziologice ale unor variante de sindrom Guillain-Barré

PDIA	Reducerea vitezei de conducere
	Blocaj de conducere sau dispersie temporară patologică
	Latenţă terminală prelungită
	Unde F absente sau latenţe prelungite ale undei F
NAMA	Potenţial de acţiune muscular complex (PAMC) absent sau reducerea amplitudinii lui
	Latenţă terminală şi viteză de conducere în limitele normei
	Potenţial de acţiune al nervului senzorial (PANS) normal
NAMSA	PANS absent sau reducerea amplitudinii lui
	PAMC absent sau reducerea amplitudinii lui
	Latenţă terminală motorie şi viteză de conducere în limitele normei

Imaginea prin rezonanţă magnetică poate fi utilă pentru diagnosticare, mai ales atunci când datele electrofiziologice sunt echivoce. Acest test este senzitiv, dar în acelaşi timp nespecific. Captarea sporită a gadoliniumului de către radiculele nervilor spinali, vizualizată prin RMN, este o particularitate nespecifică, determinată în procesele inflamatorii şi cauzată de alterarea barierei hemato-nervoase. Captarea selectivă a rădăcinilor anterioare pare a fi puternic sugestivă pentru SGB. S-a demonstrat că la 83% din pacienţi se vizualiza captarea sporită de către ra-

diculele caudei equina. O corelaţie strânsă a fost determinată între captarea radiculelor şi durere, gradul de dizabilitate, timpul necesar pentru recuperare.

Tabelul 4

Diagnosticul diferenţial al SGB

Entitatea	Similarităţi cu sindromul Guillain-Barré	Puncte de reper în diagnosticul diferenţial
Myasthenia gravis	Slăbiciune simetrică, difuză, adesea asociată cu insuficienţă respiratorie	Debut mai lent Prezenţa reflexelor Ptoză, oftalmoplegie, slăbiciune disproporţională a muşchilor cervicali şi bulbari Lipsa tulburărilor de sensibilitate LCR în limite normale Anticorpi contra receptorilor de acetilcolină/ kinază specifică musculară Decrement la stimulări electrice repetative
Mielita transversă şi alte mielopatii acute	Parapareză sau tetraparezăă mai jos de nivelul afectării medulare Şocul spinal poate induce areflexie Creşterea concentraţiei proteinelor în LCR	Retenţia urinării apare precoce disproporţional cu slăbiciunea în membre Lipsa slăbiciunii muşchilor mimetici şi bulbari Nivel de tulburare a sensibilităţii Pleiocitoză în LCR
Botulismul	Slăbiciune simetrică, difuză, adesea asociată cu insuficienţă respiratorie Reflexele pot fi abolite	Ptoză, pupile modificate, slăbiciunea muşchilor cervicali în stadiile precoce Paralizie descendentă Lipsa tulburărilor de sensibilitate LCR în limite normale Modificări „miopatice" la EMG cu ac-electrozi Decrement la stimulări electrice repetative

Continuare

Poliomielita cauzată de poliovirus, virusul West Nile, alte virusuri	Instalarea rapidă a slăbiciunii după un prodrom viral Insuficienţă respiratorie Creşterea concentraţiei proteinelor în LCR	Slăbiciune asimetrică Păstrarea reflexelor în membrele neafectate şi abolirea lor în muşchii implicaţi Lipsa tulburărilor de sensibilitate Pleiocitoză în LCR
Neuropatiile toxice acute (cu taliu, arsenic, plumb)	Slăbiciune generală cu pierderea reflexelor	Debut de obicei mai lent (săptămâni) Slăbiciune mai exprimată în porţiunile distale ale membrelor Greţuri, vome, dureri abdominale Modificări cutanate (taliu, arsenic) Linii Mees (plumb, arsenic)
Paralizia indusă de căpuşe	Slăbiciune generalizată instalată acut	Debut extrem de rapid (1-2 zile) de obicei la copii Ptoză şi slăbiciune cervicală în stadiile precoce Contractări musculare, mioclonii, coree (în unele cazuri) LCR în limite normale Descoperirea şi înlăturarea căpuşei duce la recuperare rapidă
Meningita carcinomatoasă	Slăbiciune acută generalizată, deseori cu durere Pot fi implicaţi nervii cranieni Majorarea concentraţiei proteinelor în LCR	Implicare asimetrică, regională Debut lent (săptămâni) Encefalopatie (cefalee, tulburări mintale, convulsii) Pleiocitoză în LCR, citologie modificată, scăderea nivelului glucozei

Tratament

Pacienţii cu SGB necesită a fi spitalizaţi şi strict monitorizaţi în stadiul acut al maladiei, deoarece tulburările de respiraţie se întâlnesc în circa 25% din cazuri. Sunt necesare oximetria, spirometria, monitorizarea presiunii de inspirare şi expirare (18). Pacienţii cu disfuncţie autonomă pot avea instabilitate cardiovasculară, ileus, retenţia urinării – modificări ce necesită o abordare intensivă specială.

Tratamentul specific. Plasmafereza şi imunoglobulinele administrate intravenos (IGIV) sunt eficiente în egală măsură, dacă sunt administrate în primele două săptămâni ale maladiei (19, 20). Metoda de tratament se alege în funcţie de accesibilitate şi contraindicaţii. Nicio metodă nu ameliorează imediat starea pacienţilor. În unele cazuri, manifestările clinice pot chiar progresa după iniţierea tratamentului specific. După o stabilizare iniţială, un puseu se constată la circa 10% din pacienţi. Se recomandă administrarea unei noi cure de plasmafereză sau IGIV (1, 21).

Schimbul de plasmă. În 1978, Brettle şi colaboratorii săi au fost primii care au obţinut un rezultat mai bun la pacienţii cu SGB supuşi schimbului de plasmă. Ulterior, eficienţa schimbului de plasmă a fost demonstrată prin trialuri multicentrice extinse (19–22). Schimbul de plasmă, iniţiat în primele două săptămâni ale bolii, reduce perioada de spitalizare, durata ventilaţiei mecanice şi timpul necesar pentru ca pacientul să devină apt de deplasare.

În trialul din America de Nord pacienţii erau supuşi unui schimb de plasmă de 200–250 ml/kg de masă corporală pe parcursul a 7–14 zile. Nu s-a ajuns la un consens referitor la numărul schimburilor de plasmă necesare în raport cu diferite grade de dizabilitate. Grupul Cooperativ Francez în Schimbul de Plasmă le recomandă pacienţilor cu SGB 2 şedinţe în cazurile uşoare şi 4 – în cazurile moderate sau severe, în baza studiului randomizat cu implicarea a peste 500 de pacienţi. Complicaţiile schimbului de plasmă includ hipotensiunea, septicemia, hipocalcemia şi coagularea patologică. Ele pot fi deosebit de periculoase la pacienţii hemodinamic instabili.

Administrarea intravenoasă a imunoglobulinelor se utilizează în tratamentul mai multor maladii imunologic mediate. Se presupune influenţa câtorva mecanisme, inclusiv a supresiunii autoanticorpilor. Beneficiile imunoglobulinelor administrate intravenos în SGB au fost prezentate pentru prima dată de Kleyweg et al., în 1988 (19).

Un trial extins multicentric randomizat (22) a comparat plasmafereza, administrarea intravenoasă a imunoglobulinelor şi tratamentul combinat – schimb de plasmă, urmat de imunoglobuline administrate intravenos. Pacienţii erau randomizaţi în 3 grupe, pentru a li se aplica schimb de plasmă (5 şedinţe a câte 50 ml/kg masă corporală, efectuate pe parcursul a 13 zile), imunoglobuline administrate intravenos (0,4 g/kg masă corporală timp de 5 zile) sau tratament combinat. La analiza finală nu s-au determinat diferenţe importante între eficienţa schimbului de plasmă şi cea a imunoglobulinelor administrate intravenos, reflectate prin criteriul de bază al eficienţei (ameliorarea medie a gradului de dizabilitate după 4 săptămâni) şi criterii secundare (timpul necesar până la posibilitatea mersului fără de ajutor, timpul până la discontinuarea ventilaţiei artificiale şi gradul mediu de recuperare peste 48 de săptămâni). Niciun avantaj important al tratamentului combinat n-a fost pus în evidenţă. În baza rezultatelor obţinute, s-a decis că tratamentul cu imunoglobuline administrate intravenos poate fi preferabil schimbului de plasmă la etapa iniţială (în primele două săptămâni) la adulţii cu forme grave, care nu au contraindicaţii la administrarea imunoglobulinelor, deoarece este o metodă mai convenabilă, tot atât de eficientă şi la un preţ acceptabil. Un studiu retrospectiv multicentric a determinat că imunoglobulinele administrate intravenos accelerează recuperarea la copiii cu SGB, care iniţial nu puteau merge.

Două rapoarte publicate în 1993 au evidenţiat puseuri după tratamentul cu imunoglobuline administrate intravenos. Observaţiile erau bazate pe, respectiv, 15 şi 7 pacienţi. Un studiu efectuat mai târziu, cu implicarea a 172 de pacienţi (16 – cu puseuri şi 156 – fără ele), a determinat că fluctuaţiile relatate se întâlneau la 10% din bolnavi şi nu era mare diferenţă între cei care erau trataţi prin plasmafereză şi cei cu imunoglobuline administrate intravenos sau în combinare cu methylprednisolone intravenos. Puseurile menţionate se tratează printr-un alt ciclu de tratament. De asemenea, s-a demonstrat că cei care prezintă fluctuaţii în general ating perioada manifestărilor maxime mai lent. Puseurile nu s-au întâlnit la pacienţii cu neuropatie motorie acută, slăbiciune preponderent distală, anticorpi anti-GM_1 şi maladii gastrointestinale precedente. Aceste observaţii nu mărturisesc despre o relaţie cu infecţia *C. jejuni*, care a fost întâlnită în proporţii egale atât la pacienţii cu puseuri, cât şi la cei fără exacerbări.

Imunoglobulinele administrate intravenos rămân a fi tratamentul preferenţial în SGB. Este o formă sigură de tratament, deşi efectele adverse şi contraindicaţiile trebuie luate în seamă.

Tabelul 5

Tratamentul cu imunoglobuline administrate intravenos

Contraindicaţii	Deficienţă selectivă a IgA
	Reacţii anafilactice la administrarea precedentă a soluţiilor intravenoase cu imunoglobuline
Contraindicaţii relative	Insuficienţă cardiacă congestivă severă
	Insuficienţă renală
Efecte adverse	Fatigabilitate, mialgii, febră, frisoane
	Simptome vasomotorii, cefalee
	Greţuri, vomismente
	Creşterea tranzitului de enzime hepatice
	Necroză tubulară renală, insuficienţă renală acută
	Meningită aseptică
	Status hipercoagulant
	Anafilaxie
	Encefalopatie
	Reacţii alergice

Corticosteroizii. Tratamentul SGB cu steroizi nu a dat rezultate satisfăcătoare. Acest aspect a fost studiat într-un studiu dublu orb, placebo verificat, multicentric (23). 242 de pacienţi au fost randomizaţi pentru a primi sau doze mari de methylprednisolone intravenos (500 mg/zi timp de 5 zile pe parcursul a două săptămâni de la debut), sau placebo. Datele nu au arătat o diferenţă semnificativă între ambele grupe. Un studiu-pilot sugerează o reuşită mai importantă a administrării combinate de methylprednisolone (0,5 g/zi, intravenos) şi imunoglobuline (intravenos, 0,4 g/kg masă corporală/zi) timp de cinci zile, comparativ cu administrarea separată a imunoglobulinelor intravenos (24).

Rezultate şi prognostic

Rezultatele şi prognosticul SGB depind de câţiva factori. În general, peste un an circa două treimi din bolnavi se vindecă complet. Suportul ventilator este necesar la o pătrime din pacienţi. După un an de la debutul maladiei, 18% din pacienţi nu pot alerga, 9% nu pot merge fără ajutor şi 4% sunt imobilizaţi la pat sau chiar dependenţi de respiraţia di-

rijată. Într-un studiu prospectiv s-a arătat că la 36% din bolnavi ameliorarea începe pe parcursul primei săptămâni, iar la 85% – pe parcursul primelor 4 săptămâni. Letalitatea variază de la un grup la altul, ajungând la 13% *(tab. 6)*.

Tabelul 6

Rezultatele evoluţiei SGB în diferite studii

Studiul	Numărul pacienţilor incluşi	S-au restabilit (%)	Deficit rezidual (%)	Deces (%)
Rees J.H. et al. (Marea Britanie, 1998)	79	62	30	8
Grupul de Studiu Italian al SGB (Italia, 1996)	297	71	16	11
Winer J.B. et al., 1998	100	67	20	13

Circa 5% din pacienţi decedează în secţiile de terapie intensivă. Letalitatea este mai înaltă la bolnavii de vârstă înaintată. Circa 25% din decese survin pe parcursul primei săptămâni, iar circa 50% – pe parcursul primei luni a maladiei. Stopul cardiac survenit în urma disfuncţiei vegetative este cea mai frecventă cauză a deceselor (20–30%). Alte cauze ale deceselor sunt: infecţiile pulmonare, embolia pulmonară şi insuficienţa respiratorie.

Prognosticul este influenţat de câţiva factori: etiologia, particularităţile clinice, electrofiziologice şi biochimice (6).

Tabelul 7

Factorii asociaţi cu un prognostic nefast

Etiologia	Infecţia gastrointestinală precedentă Infecţia cu *C. jejuni* Cytomegalovirus
Particularităţile clinice	Vârsta înaintată Latenţa mai mică până la apogeu Timp mai îndelungat până la ameliorarea clinică Necesitatea ventilaţiei mecanice Dizabilitate şi gravitate mai importante ale maladiei Implicarea muşchilor mimici şi bulbari
Particularităţile electrofiziologice	PAMC absente sau reduse (amplitudinea medie distală a PAMC < 20% din limita inferioară a normei)

Continuare

	Nervi inexcitabili
Markerii biochimici	Anticorpi anti-GM_1 Enolază specifică neuronală şi proteine S-100 b în LCR

Grupul de Studiu Italian al SGB a determinat că prezenţa manifestărilor electrofiziologice de axonopatie modifică negativ posibilitatea de recuperare. Alţi cercetători nu au determinat o astfel de valoare predictivă. Însă, este necesar de menţionat că determinarea iniţială a nervilor inexcitabili şi a potenţialelor de acţiune musculare compuse reduse se asociază cu un prognostic mai nefast.

Markerii biochimici sunt utili în prezicerea rezultatului. S-a determinat că concentraţiile înalte ale enolazei specifice neuronului şi proteinei S-100b în LCR se asociază cu o durată mai lungă a maladiei. O creştere îndelungată a IgM anti-GM_1 prezice o recuperare întârziată. Însă nivelul absolut al anticorpilor nu se corelează nici cu durata perioadei de recuperare, nici cu dizabilitatea clinică la apogeu.

Circa 80% din pacienţi se pot deplasa de sine stătător după 6 luni de la debutul SGB. O recuperare mai puţin optimă se constată la pacienţii cu slăbiciune exprimată în stadiul manifestărilor majore, la cei cu diaree antecedentă (3). Rata puseurilor variază între 2 şi 6%. Nu se ştie dacă suportarea SGB reprezintă o contraindicaţie pentru vaccinările ulterioare. Din 106 pacienţi cu SGB care au urmat 775 de vaccinări nimeni n-a menţionat o recurenţă a SGB (6).

Pacienţii cu SGB sunt mai bine trataţi în centrele terţiare, unde sunt accesibile facilităţile şi expertiza necesară. În pofida facilităţilor de terapie intensivă modernă şi tratament imunomodulator, circa 20–30% din pacienţi rămân cu deficit rezidual după un an. Prin urmare, depistarea strategiilor de sporire a posibilităţilor de recuperare rămâne o necesitate primordială.

Bibliografie

1. Léger J.M., Larue S., Dashi F. Dysimmune neuropathies: Current diagnosis and therapy. Rev. *Prat.* 2008, Nov 15;58(17):1887-9, 1892-1894.

2. Guillain G., Barré J.A., Strohl A. Radiculoneuritis syndrome with hyperalbuminosis of cerebrospinal fluid without cellular reaction. Notes on clinical features and graphs of tendon reflexes. 1916. *AnnMed Interne* (Paris) 1999;150(1):24-32.

3. Yuen T.So. Immune-mediated neuropathies. *Continuum Lifelong Learning Neurol.* 2012; 18(1):85-105.

4. Barohn R.J., Saperstein D.S. Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Semin Neurol.* 1998;18:49–61.

5. McGrogan A., Madle G.C., Seaman H.E. et al. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. *Neuroepidemiology* 2009; 32: 150-163.

6. Rajabally Y.A., Uncini A. Outcome and its predictors in Guillain-Barré syndrome. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:711-718.

7. Sejvar J.J., Baughman A.L., Wise M. et al. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011;36:123-133.

8. Van Doorn P.A., Ruts L., Jacobs B.C. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barre´ syndrome. *Lancet Neurol* 2008; 7:939-950.

9. Kuitwaard K., Bos-Eyssen M.E., Blomkwist-Markens P.H., van Doorn P.A. Recurrences, vaccinations and long-term symptoms in GBS and CIDP. J Peripher Nerv Syst 2009;14(4):310-315.

10. Pritchard J., Mukherjee R., Hughes R.A.C. Risk of relapse of Guillain-Barré syndrome or chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy following immunization. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:343–350.

11. Asbury A.K., Cornblath D.R. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990;27 (suppl):S21–4.

12. McKhann G.M., Cornblath D.R., Griffin J.W. et al. Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann Neurol* 1993;33:333-342.

13. Willison H.J., Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002; 125:2591–2625.

14. Gong Y., Tagawa Y., Lunn M.P. et al. Localization of major gangliosides in the PNS - Implications for immune neuropathies. *Brain* 2002; 125:2491–2506.

15. Walgaard C., Lingsma H.F., Ruts L. et al. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2011; 76 (11): 968-975.

16. Fross R.D., Daube J.R. Neuropathy in the Miller Fisher syndrome: clinical and electrophysiological findings. *Neurology* 1987; 37: 1493–8.

17. Albers J.W., Kelly J.J. Aquired inflammatory demyelinating polyneuropathies: clinical and electrodiagnostic features. *Muscle Nerve* 1989; 12:435-451.

18. Koski C.L. Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: pathogenesis and treatment. *Semin Neurol.* 1994;14:123–130.

19. Kleyweg R.P., Van der Meché F.G., Meulstee J. Treatment of Guillain-Barré syndrome with highdose gammaglobulin. *Neurology* 1988; 38 (10): 1639–41.

20. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997;349(9047):225-230.

21. Guillain-Barré Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1985;35(8):1096-1104.

22. Hughes R.A. Give or take? Intravenous immunoglobulin or plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Crit Care.* 2011 Jul 28;15(4):174.

23. Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group. Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1993;341(8845):586-590.

24. Van Koningsveld R., Schmitz P.I., Meché F.G. et al Dutch GBS Study Group. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet* 2004; 363(9404):192-196.

ABREVIERI

IGIV	–	imunoglobuline administrate intravenos
LCR	–	lichid cefalorahidian
LD	–	latenţă distală
LIN	–	limita inferioară a normei
LSN	–	limita superioară a normei
NAMA	–	neuropatie acută motorie axonală
NAMSA	–	neuropatie acută motorie-senzitivă axonală
PAMC	–	potenţial de acţiune muscular complex
PAUM	–	potenţiale de acţiune a unităţilor motorii
PDIA	–	polineuropatie demielinizantă inflamatorie acută
SGB	–	sindromul Guillain-Barré
VC	–	viteză de conducere

CUPRINS

Introducere..... 3
Epidemiologie..... 4
Manifestări clinice..... 4
Evenimente antecedente..... 6
Patogenia SGB..... 11
Tipurile clinico-morfologice ale SGB 12
Investigaţii şi diagnosticare..... 16
Tratament..... 23
Bibliografie..... 28
Abrevieri..... 30